

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-181094

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和60年(1985)9月14日

C 07 H 15/04

7252-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

- ⑭ 発明の名称 α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトールと α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールの混合物の製造法
- ⑯ 特 願 昭60-15610
- ⑰ 出 願 昭60(1985)1月31日
- 優先権主張 ⑱ 1984年2月4日 ⑲ 西ドイツ(DE) ⑳ P 3403973.2
- ⑳ 発 明 者 ゲルハルト・ダルゾフ ドイツ連邦共和国デー4150クレーフエルト・ツーデンタンネン 39
- ㉑ 発 明 者 ホルフガング・ビーダーマン ドイツ連邦共和国デー4150クレーフエルト・アムヘツカーホーフ 49
- ㉒ 出 願 人 バイエル・アクチエンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国レーフェルクレーゼン(番地なし)
- ㉓ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉

明 細 書

1 発明の名称

α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトールと α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールの混合物の製造法

2 特許請求の範囲

1. 高められた圧力と高められた温度において、水溶液中にて水系で接触的に水素化することにより、 α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースから α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールの混合物を製造する方法であつて、水素化を固定床工程において、水素化触媒として作用する担体を含め周期表の第8亜族の(連続的に)元素の成形片上で実施することを特徴とする方法。

2. 水素化触媒として作用する担体を含め成形片がニッケル、コバルトまたは鉄よりなる金属

粉末から調製される成形片である特許請求の範囲第1項記載の方法。

3. 水素化触媒として作用する担体を含め成形片が純粋な金属の粉末または該金属の合金から調製される成形片である特許請求の範囲第1項記載の方法。

4. 水素化触媒として作用する担体を含め成形片が金属粉末から調製され、そして25~75 cm^2/g の内部表面積で直径5~10 mm及び圧縮強さ120~170 kg/cm^2 を有する錠剤化されたまたはペレット化された成形片である特許請求の範囲第1項記載の方法。

5. α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースの水素化が45~60%、好ましくは50~55%の水溶液中にて3.5~6.5、好ましくは5~6.5のpH値で行なわれる特許請求の範囲第1項記載の方法。

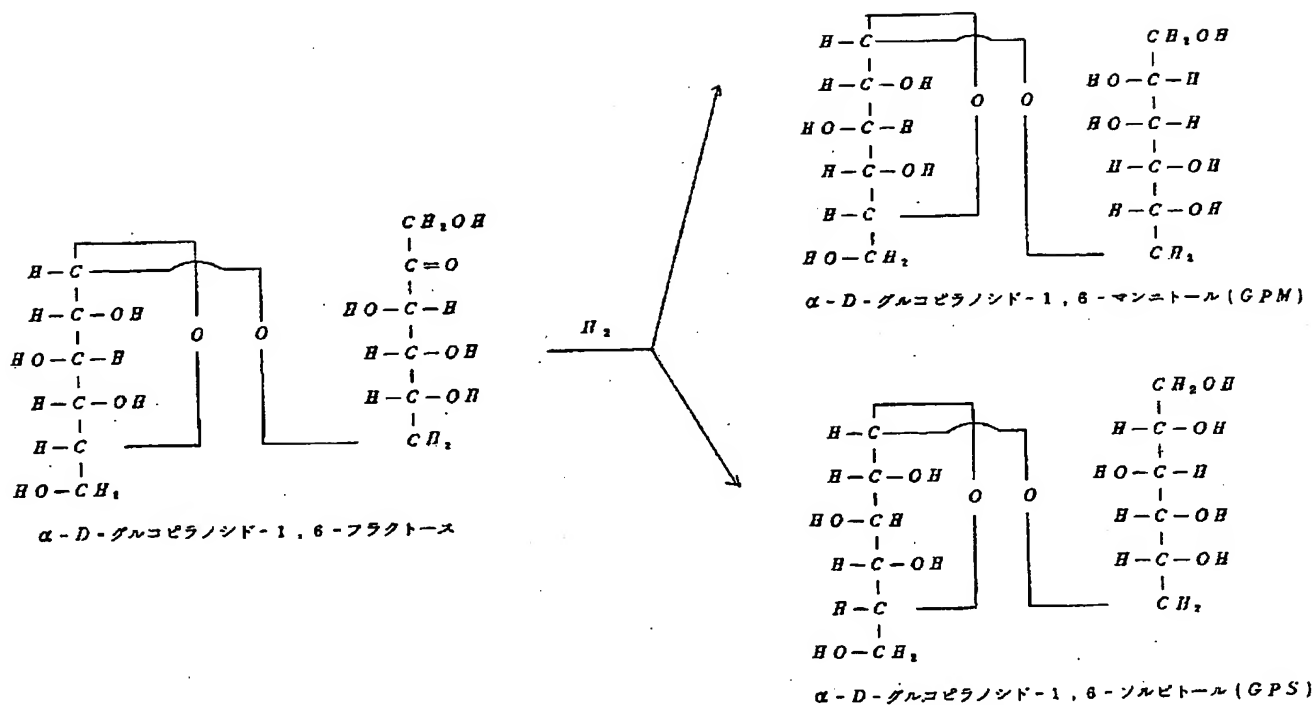
6. α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースの水素化が100~500バール、好ましくは200~300バールの水素圧力下で行われる特許請求の範囲第1項記載の方法。

7. α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースの水素化が70~115℃、好ましくは80~110℃の温度で行なわれる特許請求の範囲第1項記載の方法。

3 発明の詳細な説明

本発明は水素を用いる水素化による α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースからのジアステロオマー性 (diastereomeric) 糖 (sugar) - アルコールである α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールの混合物の製造方法に関するものである。

反応の経路は次式で表わすことができる。



α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースの水素化を水素化触媒として使用される担体を含めぬ (support free) 周期表の第8亜族の元素、殊にニッケル、コバルト及び鉄の成形片 (shaped piece) 上で特定の反応条件下で連続的に行う場合、殆んど定量的な収率で糖-アルコールである α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールの混合物が得られることが見出された。所望の糖-アルコールが反応混合物から個々に単離されずに、その水溶液を濃縮することにより糖-アルコール混合物として固体状態で得られる場合、問題を生じる高分子量または低分子量の不純物を反応混合物から除去するには極めて実質的な技術的努力を要することを考慮した場合に、このことは更に重要なものとなる。

α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビト

ール (ドイツ国特許第2217, 628号) 及び α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトール [ドイツ国特許出願公告 (DAS) 第2520, 173号] の公知の製造方法において、各々の場合に水素化触媒として粉末状のニッケル触媒が不連続的懸濁法 (バッチ法) において用いられる。不連続法は反応容積に関してその容量が極めて小さく、従つて大きな反応装置及び貯蔵タンクを必要とする欠点を有している。エネルギー消費量及び人件費が比較的高い。カスケード (cascade) 状に接続したいくつかの水素化反応器を用いて操作される連続的粉末状触媒法はこれらの欠点のあるものを除去する。しかしながら、未だ粉末触媒を制御された方法でドーピングし (dope)、ポンプで循環し、そして反応生成物から定量的に別する必要がある。触媒スラッジポンプは高度の機械的摩損を受ける。反応生成物からの粉末触

媒の定量的除去は経費がかかる。更に、追加の操作により触媒の活性が比較的急速に減少する危険性も大きい。従つて固定床に配置された触媒上で反応を進行させることが有利である。かかる触媒は長期間にわたつて減少されるべきでない高い活性を持たねばならず、その理由は固定床反応の場合において触媒を頻繁に変えることも高価である。
ひらいてある。

これらのすべての欠点は本発明による方法により克服される。

本発明による方法は2つのジアステレオマー性糖-アルコールの結晶性混合物が99%より高い純度で調製されることを可能にし、その際に未反応 α -グルコピラノシド-1, 6-フラクトースの含有量は0.1%より少なく、そしてソルビトール及びマンニトールの合計は0.2%より少ない。本発明による方法に対する出発化合物としては純

粋な結晶性 α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースを用いる。この物質は公知の方法 (例えばドイツ国特許第1, 049, 800号) により生体または固定化細胞系を用いて酵素的転化により純粋なショ糖から調製される。

この α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースを活性炭及びイオンフィルター上で精製した酸素を含めぬ飲料水に溶解させる。

α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトース及び脱イオン化された飲料水から45~60%、好ましくは50~55%で、正確に35~45、好ましくは5~6.5に調整されたpH値の水溶液を調製する。pH値7を有する水に溶解させた場合、結晶性 α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースは中性か、または一多分カンニザロ (cannizarro) 反応により生じる微量のグルコン酸の結果として、弱酸性反応の

いずれかを生じさせる。 pH 値を所望の値に調整することは例えば可能な限り純粋な有機酸を加えることにより行うことができる。希釈酢酸、酢酸、クエン酸及びソルビン酸でドーピングすることが殊に適していることが分つた。

水素化工程に対し、100～500バール、好ましくは200～300バールの圧力に予備圧縮された純粋な水素を用いる。水素化は固定床工程において、水素化触媒として使用される担体を含め金属の成形片上連続的に行われ、その際に水素化される溶液は前もつて混合した水素と共に水素化反応器に充てんされた成形片上を底部または上端から平行して流すか、または上端から流入する水素に対向して底部からか、もしくはその逆から通す(向流法)かのいずれかである。

水素化反応器はトレイ(tray)〔ワイヤ・バスケット(wire basket)など〕を用いるこ

とが有用であり得る。完全にか、または部分的に成形片を充てんしたスチール(steel)もしくは合金スチールの単なる高圧管であるか、または個々の管に完全にか、または部分的に成形片を充てんした高圧管のジャケットを付けた(jacketed)束(bundle)のいずれかであることができる。

担体を含め成形片は周期表の第8亜族の元素、殊にニッケル、コバルト及び鉄の金属粉末から調製され、その際に純粋な金属の粉末か、または該金属の粉砕された合金のいずれかを用いることができる。この成形片は常法により金属粉末を錠剤機またはペレット化機上で高圧下にして圧縮することにより調製され、その際に金属粒子の結合性を改善するために少量のグラファイトまたは結合剤(adhesive)を用いることもできる。表面での酸化反応を避けるために成形片は酸素を含ま

ぬ雰囲気中で調製しなければならない。直径5～10mmの錠剤化されるか、またはペレット化された成形片が最も有効であり、且つ本反応工程に最も適している。この成形片の圧縮強さはかなり重要であり、そして本発明によれば120乃至170 kg/cm²間の値を有している。低い圧縮強さでは成形片の崩壊または侵食的摩耗が生じ、これにより反応生成物の金属汚染が起こる。また成形片の内部表面積はかなり重要であり、そして本発明によれば25乃至75 cm²/g間の値を有し、且つ供給物質の定量的転化に対して決定的なものである。

水素化工程は70～115℃、好ましくは80～110℃の温度で行う。低い温度は高い滞留時間または α -D-グルコピラノシド-1,6-フラクトースの定量的転化が犠牲になることを意味する。高い温度では糖-モノアルコール(ソルビトールまたはマンニトール)の生成が増大し、そ

して制御されない副反応性が生じ〔カラメル化(caramerization、水素化分解)〕、これにより退色が生じ、そして更に望ましくない副生物の生成が起こる。触媒に対する時間当りの処理能力(throughput)は α -D-グルコピラノシド-1,6-フラクトース45乃至60g間/触媒1g、好ましくは50～55g/gである。反応条件を厳密に保持する場合、12000時間またはそれ以上の全く予期されない長い触媒寿命が達成され、これにより従来 α -D-グルコピラノシド-1,6-フラクトースの水素化では得られなかつた0.15%より少ない触媒消費が生じる。定量的転化による α -D-グルコピラノシド-1,6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1,6-ソルビトールの高収率、及び精製工程を更に必要としない混合物の純度、並びに経費節約の連続法とは別に、本発明による方法の主な

技術的利点はかくて極めて低い触媒消費にもある。反応器から除去され、そして2つの糖-アルコールである α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールを約1:1の比で含む水素化された水溶液をおろし、その間に過剰の水素を捕集することができ、圧縮後に再使用でき、ろ過し、そして液体のシヨ糖代替混合物としてかくて既に直接用いることができる。

しかしながら、公知の方法で噴霧乾燥機もしくは乾燥用ドラム (drum) を介するか、または凍結乾燥により水を溶液から除去することもできる。一般に、ろ過後に得られる無色で、ガラス状に透明な溶液を落下 (falling) フィルムエバポレータまたは同様に作動する装置中で約80%の糖-アルコール含有量に濃縮し、次に真空結晶化装置中で完全に結晶化させる。この結晶を焼いて粉

砕工程及び、必要に応じてふるい掛けにより均一な粒径にすることができる。かくて得られる生成物は自由流れ性 (free-flowing) であり、そして完全に乾燥しているように見えるが、このものは約5%の含有量の結晶化を有し、これは α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールとは対照的に α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトールは10%の含有量の結晶水で結晶化することに帰因する。

得られる生成物は90℃で溶解し始める。透明な溶解物が140℃で生じる。例えば含水生成物を排気可能な乾燥装置中にて10ミリバール下で110℃で溶解し、そしてこの溶解物から水を定量的に蒸発させることにより無水物混合物の正確な溶解範囲が得られる。このように処理される結晶化した試料は138~143℃の溶解範囲を有する。

α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールの1:1混合物の水中における0~70℃の温度範囲での溶液特性は純物質の中間にある。70℃以上の温度で、混合物の溶解度は純物質のそれを越え (溶解度ダイアグラム参照)、このことは特に本物質が高度に糖化される (sugared) 場合に混合物を飲物及び食料品に対する甘味料として用いる際に殊に有利に見える。個々の化合物及び混合物の両者ともシヨ糖の甘味度 (sweetening power) の約45%に相当する甘味度を示す。 α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールの混合物の甘味度を増大させるために、人工甘味料、例えばシクロヘキシルスルファメートまたはメチルフェニルアラニン-アスパルテートを水溶液に加えるこ

とができ、そして共同した (joint) 真空結晶化により結晶形を得ることができる。しかしながら、この甘味料を固体状態の結晶と混合することもできる。また α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールの混合物を液体または固体状態で他の甘味のある炭水化物、例えばフラクトース、ソルビトールまたはキシリトールと混合することができる。

個々の物質と同様に、 α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールは酵母で性通常発酵しない。またこのものは商業的に入手し得るイソベルターゼ、またはグルコシダーゼにより分解されない。また個々の物質と同様に、混合物も食料及び奢侈物並びに飲物中にて不快な味または香を与えない甘味用、低カロリー、構造-及びボ

ディー成形用充てん剤として用いることができ、糖尿病にも適しており、そしてショ糖から生成される対応する生成物よりカリエス誘発性は少ない。

実施例 1

内径4.5mm及び高さ1mを有する縦型で、断熱されたステンレス・スチール製の高圧管にニッケル粉末を錠剤化することにより調製され、そして筒高5mm、直径5mm、圧縮強さ1.47kg/cm²及び内部表面積43cm²/gを有する水素化触媒1.4gを充てんした。pH値6.0に調整した脱イオン化された酸素を含ませぬ飲料水中の α -D-グルコピラノシド-1,6-フラクトースの50%溶液を1時間当たり140mlで、300バールの圧力下での3倍のモル量の高純度水素と一緒にこの管を通して連続的にポンプ導入し、その際にこの物質は底部から上方にポンプ導入した。

この水溶液及び水素を熱交換器に通し、そして

これらのものが80℃の温度で高圧管に入るように加熱した。高圧管を出た水溶液及び過剰の水素の混合物は冷却器を通して分離器に導入し、消費量を加えた後に未だ水素化されない溶液と一緒にそこから再び予熱器中にポンプ導入し、そしてそこから再び高圧管中にポンプ導入した。

透明な水溶液をおろし、細かいフィルター上でろ過し、落下フィルムエボレータ中で約80%の糖-アルコール含有量に濃縮し、次に真空結晶化器中で完全に結晶化させた。生じた細かい結晶粉末は乾燥状態で約1:1の比の α -D-グルコピラノシド-1,6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1,6-ソルビトールの混合物からなっていた。含水量は5%であつた。2つの立体異性糖-アルコールの混合物は他の点では高度に純粋であつた(純度 $\geq 99.6\%$)。水素化されなかつた α -D-グルコピラノシド-1,6

-フラクトースの含有量は $\leq 0.1\%$ であつた。ソルビトールの含有量は $\leq 0.1\%$ であつた。マンニトールを検出することはできなかった。触媒の活性は12000時間の運転時間後も不変であつた。このことは水素化された物質の $< 0.15\%/kg$ の触媒消費に相当した。

実施例 2

実施例1に記載の通り、1時間当たり等価量の5.0のpH値を有する α -D-グルコピラノシド-1,6-フラクトースの50%水溶液を実施例1のように110℃で200バールの水素圧力下にて逆反応流で高圧管を通して水素化した。触媒はニッケル粉末を錠剤化することにより調製した。この錠剤は筒高5mm、直径5mm、圧縮強さ1.43kg/cm²及び内部表面積69cm²/gを有していた。

活性を損なわずに12000時間運転した後、ロータリー・エボレータ中で乾固するまで蒸発

させた反応混合物中の α -D-グルコピラノシド-1,6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1,6-ソルビトールの含有量は99.3%であつた。水素化されない α -D-グルコピラノシド-1,6-フラクトースの含有量は0.2%であつた。ソルビトールの含有量は0.1%であつた。マンニトールの含有量は0.01%であつた。

実施例 3

実施例1と同様に、1時間当たり等価量の5.5のpH値を有する α -D-グルコピラノシド-1,6-フラクトースの50%水溶液を実施例1のように115℃で300バールの水素圧力下にて高圧管中で水素化した。触媒は粉碎したニッケル/鉄合金を錠剤化することにより得られた。この合金はニッケル中に15%の鉄含有量を有していた。この錠剤は筒高5mm、直径5mm、圧縮強さ1.38kg/cm²及び内部表面積63cm²/gを有していた。

真空結晶化器中で得られた α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールの1:1混合物は純度99.3%を有していた。未反応の α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースの含有量は0.1%であつた。ソルビトール含有量は0.1%であつた。マンニトール含有量は0.01%であつた。触媒の活性は8000時間の運転時間後も不変であつた。

実施例 4

実施例1と同様に、6.0のpH値を有する当価量の α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースの50%水溶液を実施例1のように105℃で200バールの水素圧力下にて高压管中で水素化した。触媒は粉碎したニッケル/コバルト合金を錠剤化することにより得た。この合金はニッケル中に10%のコバルト含有量を有していた。

mm)に塗布し、そして続いて水素気流中で還元してニッケルを金属状態に転化することにより調製した。触媒のニッケル含有量は18%であつた。この触媒の内部表面積は75 m²/gであり、かくて上記の担体を含め触媒の表面積に相当した。真空結晶化器中で得られた α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールの1:1混合物は純度91.9%を有していた。未反応の α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースの含有量は1.7%であつた。ソルビトール及びマンニトール含有量は0.3%であつた。また未知不純物は6.1%の量で検出され、従つてかくてこの調製状態で得られた α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールの混合物をシロ糖代替物として用いることはできなかつた。更に、600時

この錠剤は筒高5mm、直径5mm、圧縮強さ137 kg/cm²及び内部表面積29 m²/gを有していた。真空回転管中で得られた α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールは純度99.2%を有していた。未反応の α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースの含有量は0.3%であつた。ソルビトール含有量は0.15%であつた。マンニトールは検出できなかつた。触媒の活性は1000時間の運転時間後も変わらなかつた。

実施例 5 (比較実施例)

実施例1と同様に、6.0のpH値を有する等価量の α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースの50%水溶液を実施例1のようにして100℃の温度で300バールの圧力下にて高压管を通して同じ時間水素化した。触媒はニッケル塩水溶液を不活性球形Al₂O₃担体(粒径: 5

間の運転時間後も触媒の活性の低下が既に見られた。反応温度を100℃から120℃に上昇させることにより未反応の α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースの含有量を0.5%の値に減少させることができたが、同時に未知不純物の含有量も6.4%の値に上昇した。

実施例 6 (比較実施例)

実施例1と同様に、1時間当り等価量の6.0のpH値を有する α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースの50%水溶液を実施例1のように100℃の温度で300バールの水素圧力下にて高压管を通して水素化した。触媒はニッケル塩及び鉄塩水溶液を不活性で球形のAl₂O₃担体(粒径: 5mm)に塗布し、続いて水素気流中で還元してニッケル及び鉄を金属状態に転化させることにより調製した。触媒のニッケル含有量は16%であり、そして鉄含有量は4%であつた。

触媒の内部表面積は $75 \text{ m}^2/\text{g}$ であった。真空結晶化器中にて蒸発により得られた α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールの1:1混合物は純度93.2%を有していた。未反応 α -D-グルコピラノシド-1, 6-フラクトースの含有量は1.5%であった。ソルビトール及びマンニトール含有量は0.2%であった。また未知不純物は5.1%の量で検出され、従つてかくて得られた α -D-グルコピラノシド-1, 6-マンニトール及び α -D-グルコピラノシド-1, 6-ソルビトールの混合物はショ糖代替物として直接用いることはできなかつた。800時間の運転時間後でも触媒活性のかなりの減少が既に見られた。触媒消費は水素化された物質の $> 1.5 \text{ \%}/\text{kg}$ であった。